

Luteci (^{177}Lu) oxodotreotida per al tractament de tumors neuroendocrins gastroenteropancreàtics positius al receptor de somatostatina, ben diferenciats, progressius i irresecables o metastàtics

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària
Programa d'harmonització farmacoterapèutica
Àrea del Medicament
Data: 7 de juliol de 2020
Versió v01

Autors:

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Enric Barba, Maite Bartolí, Ricard Comet, Pau Gálvez, Montserrat Gasol, Maria Queralt Gorgas, Carles Llop, M. Antònia Mangues, Victòria Martorell, Ricard Mesia, Alba Prat, Clara Pérez-Maña, Oti Regull, Manel Ramos, Josep Maria Ribera, Ferran Sala, Raimon Sanmartí, Albert Selva, Mercedes Serrano, Francesc Soler, Ferran Torres i Mireia del Toro.
- Experta consultora: Margarita Majem (Servei d'Oncologia. Hospital de Sant Pau).
- Experts clínics externs: Jaume Capdevila (Servei d'Oncologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron), David Paez (Servei d'Oncologia. Hospital de Sant Pau) i Raquel Guardado (Servei d'Oncologia. Institut Català d'Oncologia de Girona).
- Gerència del Medicament del CatSalut: Gemma Puig, Montserrat Gasol i Caridad Pontes.
- Oficina tècnica externa de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: Kristopher Amaro Hosey.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Luteci (¹⁷⁷Lu) oxodotreotida per al tractament de tumors neuroendocrins gastroenteropancreàtics positius al receptor de somatostatina, ben diferenciats, progressius i irreseccables o metastàtics. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2020.**

Paraules clau: luteci oxodotreotida, radiofàrmac, tumors neuroendocrins gastroenteropancreàtics.

Alguns drets reservats

© 2020, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Edita:

Servei Català de la Salut

Assessorament lingüístic:

Àrea de Ciutadania, Innovació i Usuari

URL: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

Índex

1. Punts clau	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut	5
Descripció del problema de salut	5
Tractament de la malaltia	6
3. Àrea descriptiva del medicament	8
Mecanisme d'acció	8
Indicacions i data d'autorització	9
Posologia i forma d'administració	9
Utilització en poblacions especials	10
Dades farmacocinètiques	11
4. Evidència disponible	11
5. Avaluació de l'eficàcia	12
Assaigs clínics	12
6. Avaluació de la seguretat	18
Esdeveniments adversos	18
Contraindicacions, precaucions i interaccions	21
Pla de gestió de riscos	25
7. Validesa interna i aplicabilitat	26
8. Àrea econòmica	29
Cost del tractament	29
Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari	30
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries	31
Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions	31
Informe de posicionament terapèutic	31
Avaluacions d'altres organismes	32
Annex 2. Alternatives de tractament dels TNE-GEP	34
Glossari d'abreviacions	37
Bibliografia	38

1. Punts clau

- Els tumors neuroendocrins gastroenteropancreàtics (TNE-GEP) són tumors habitualment ben diferenciats amb una expectativa de vida de 5 a 8,5 anys segons el seu origen (pancreàtic i intestinal, respectivament). Poden fer simptomatologia segons la compressió d'òrgans veïns, la presència de metàstasis i l'activitat secretora.
- El tractament inicial dels TNE-GEP és quirúrgic amb intenció curativa quan sigui possible. En pacients no candidats a cirurgia, els anàlegs de somatostatina són la primera opció terapèutica en tumors d'origen intestinal i en gran part dels tumors d'origen pancreàtic en la majoria de casos. En cas de progressió de la malaltia, es disposa de teràpies hepàtiques locals i teràpies sistèmiques (everolimús, sunitinib, pèptids units a radionúclids, quimioteràpia citotòxica i l'interferó alfa-2b).
- Luteci (¹⁷⁷Lu) oxodotretotida és un radiofàrmac amb elevada afinitat per les cèl·lules tumorals que sobreexpressen receptors de somatostatina (SSTR) del subtipus 2, emet radiació beta negativa i causa l'apoptosi de les cèl·lules tumorals diana.
- S'administra per via intravenosa en perfusió lenta, concomitantment a una perfusió d'aminoàcids. Està autoritzat per al tractament de pacients adults amb tumors TNE-GEP, ben diferenciats (G1-G2), amb SSTR positius, en progressió tot i el tractament amb anàlegs de la somatostatina, metastàtics o irreseccables.
- L'eficàcia i la seguretat de Luteci (¹⁷⁷Lu) oxodotretotida en els TNE d'intestí mitjà, ben diferenciats i en progressió s'ha avaluat en un assaig clínic fase III, multicèntric, obert (estudi NETTER-1), on es comparava ¹⁷⁷Lu-DOTA⁰-Tyr³-octreotida (¹⁷⁷Lu-DOTATATE) enfront a octreotida LAR a dosis elevades.
- Es va observar una diferència estadísticament significativa en la supervivència lliure de progressió (SLP) en el grup ¹⁷⁷Lu-DOTATATE enfront d'octreotida LAR. Així mateix, les variables secundàries d'eficàcia i de qualitat de vida van ser favorables a ¹⁷⁷Lu-DOTATATE.
- Les dades d'eficàcia de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE en tumors no intestinals (pancreàtic, gàstric i colorectal) prové d'un assaig fase I/II, obert i no comparatiu (ERASMUS-MC).
- Els esdeveniments adversos més freqüents van incloure alteracions gastrointestinals (nàusees, vòmits i diarrea) i hematològiques (anèmia i leucopènia). Preocupa la toxicitat tardana, en forma d'aparició de segones neoplàsies hematològiques i la toxicitat renal.
- No es disposa de dades en pacients amb metàstasis cerebrals, ni en pacients pediàtrics. Tampoc es disposa de dades d'eficàcia aleatoritzades en els grups d'intestí anterior i posterior, ni dades comparatives "head to head" entre diferents alternatives en aquesta indicació.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS

2. Àrea descriptiva del problema de salut

Descripció del problema de salut

Els **tumors neuroendocrins (TNE)** es defineixen com aquelles neoplàsies amb una diferenciació cel·lular predominantment neuroendocrina, que poden sorgir en la majoria dels òrgans, tot i que la majoria són d'origen gastrointestinal o pancreàtic (≈65%).¹⁻³ El Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos y Endocrinos (GETNE) agrupa els tumors de l'aparell digestiu i del pàncrees amb el terme **tumors neuroendocrins gastroenteropancreàtics (TNE-GEP)**.⁴ En general, són tumors amb una baixa incidència, entre 1-7 nous casos aproximadament per cada 100.000 habitants anualment. La incidència, segons la localització del tumor primari, és d'aproximadament 3,6 casos/100.000 per als TNE-GEP, d'1,5 casos/100.000 per als d'origen pulmonar i de 0,8 casos/100.000 per als tumors d'origen desconegut.⁵ La incidència és una mica major per als homes que per a les dones, amb una edat al diagnòstic al voltant dels 50 anys.⁶

Els TNE poden aparèixer de forma esporàdica o com a part d'una síndrome hereditària (5% dels casos), dins la síndrome de neoplàsia endocrina múltiple de tipus 1 (MEN-1), Von Hippel-Lindau, neurofibromatosis tipus 1 o esclerosi tuberosa.⁶

Clàssicament, els TNE es classificaven segons el seu origen embrionari en TNE d'intestí anterior, intestí mitjà i intestí posterior. Tot i que l'ús d'aquesta nomenclatura s'està reduint, encara es troba en la literatura com es descriu a continuació:

- Intestí **anterior**: pulmó, timus, esòfag, estómac, pàncrees, duodè proximal i fetge.
- Intestí **mitjà**: duodè distal, jejú, ili, cec, apèndix, còlon ascendent i dos terços proximals del còlon transvers.
- Intestí **posterior**: terç distal del còlon transvers, còlon descendent, sigma, recte i el terç superior del conducte anal.

Actualment, la classificació proposada per l'OMS és la més acceptada. Proposa tres categories per a cada TNE: ben diferenciats (TNE), pobrament diferenciats (CNE: carcinoma neuroendocrí) i mixtos (MiNEN: neoplàsia mixta neuroendocrí / no endocrí). El grau de diferenciació i l'activitat proliferativa tumoral (mesurada mitjançant l'índex mitòtic o l'índex de Ki-67) condicionen el comportament clínic del tumor. La taula 1 mostra la classificació de l'OMS (actualització 2019) per als TNE ben diferenciats d'origen gastrointestinal i els òrgans hepatopancreaticobiliars.⁶

Taula 1. Classificació de l'OMS dels TNE ben diferenciats d'origen gastrointestinal i els òrgans hepatopancreaticobiliars (actualització 2019)

Terminologia	Diferenciació	Grau	Índex mitòtic (mitosi/2 mm ²)	Índex de Ki-67
TNE, G1	Ben diferenciats	Baix	< 2	< 3%
TNE, G2	Ben diferenciats	Intermedi	2-20	3-20%
TNE, G3	Ben diferenciats	Alt	> 20	> 20%

La majoria de TNE són ben diferenciats amb un comportament clínicament lent i poc agressiu, en comparació amb altres tumors gastroenteropancreàtics. Una de les seves característiques és la sobreexpressió de receptors de somatostatina (SSTR). En canvi, els CNE pobrament diferenciats tenen un comportament clínic ràpid i agressiu, i no solen expressar SSTR.^{3,6} Finalment, els tumors també poden classificar-se segons la seva capacitat d'alliberar hormones de forma excessiva, en funcionants (secretors d'hormones) i no funcionants. La classificació i simptomatologia dels tumors funcionants dependrà de l'hormona alliberada predominantment (insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, VIPoma, somatostatina, etc.). La majoria de tumors funcionants solen ser ben diferenciats.

La clínica està determinada per tres factors: localització, existència de metàstasi i activitat secretora. La majoria de TNE-GEP no alliberen substàncies biològicament actives en nivells suficients per provocar simptomatologia, per la qual cosa se solen diagnosticar tard per la simptomatologia derivada de l'efecte de massa o metàstasi a distància. El fetge és el principal lloc on metastatitzen aquests tumors.⁷ El 75% dels pacients es diagnostiquen en estadi metastàtic i sense tractament, el 80% d'aquests pacients mor als 5 anys.³ La mediana de supervivència dels TNE intestinals ben diferenciats i amb malaltia metastàtica és de 103 mesos, amb unes taxes de supervivència als 3 i 5 anys del 80% i 69%, respectivament; els TNE pancreàtics ben diferenciats i amb malaltia metastàtica presenten resultats pitjors, amb una mediana de supervivència de 60 mesos, i unes taxes de supervivència als 3 i 5 anys del 62% i 50%.⁹

Tractament de la malaltia

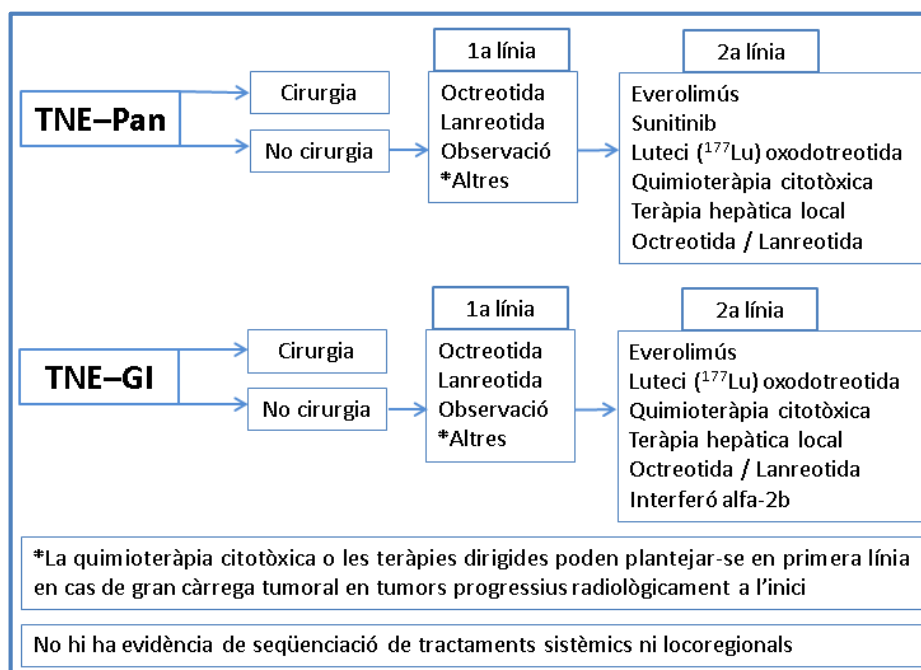
El tractament inicial dels pacients amb TNE-GEP és **quirúrgic amb intenció curativa** sempre que sigui possible, fins i tot en estadis metastàtics (pacients amb metàstasis exclusivament o predominantment hepàtiques). Per a la malaltia metastàtica irresecable amb tumor primari de localització intestinal, la cirurgia pal·liativa està generalment indicada per evitar complicacions relacionades amb l'obstrucció intestinal o la isquèmia intestinal, però és controvertit que millori la supervivència. En aquests pacients, la cirurgia reductora pal·liativa també està indicada en casos de TNE-intestinals simptomàtics. En pacients amb TNE-pancreàtics (TNE-Pan) metastàtics, irresecables i simptomàtics, la cirurgia de reducció pot ser una opció, tot i que no es considera en pacients amb Ki-67 >10%. La cirurgia de pal·liació ha de tenir en compte la localització del tumor primari i la presència de símptomes. En els casos de tumors funcionants, és necessària la profilaxi amb anàlegs de somatostatina per evitar la síndrome carcinoide.⁵⁻⁶

El trasplantament hepàtic és una aproximació experimental, sense prou evidència en la selecció de pacients potencialment candidats al trasplantament hepàtic, tot i que s'han publicat algunes sèries limitades on aquest tractament pot arribar a ser una opció en pacients seleccionats amb metàstasis hepàtiques no resecables.

No hi ha estudis comparatius entre les diferents modalitats de tractament locoregional ni sistèmic. Per als pacients no candidats a cirurgia i amb malaltia metastàtica, els diferents escenaris i les diferents opcions terapèutiques són:⁵⁻⁶

- Abordatge inicial: en pacients asimptomàtics amb baix volum de malaltia o malaltia poc agressiva, es pot considerar l'observació amb controls periòdics fins a l'aparició de símptomes o progressió de la malaltia, o valorar iniciar el tractament amb anàlegs de somatostatina. En cas de presentar símptomes, l'opció preferent són els anàlegs de somatostatina que han demostrat activitat antiproliferativa i de control dels símptomes.⁵
- Progressió de la malaltia: en pacients amb progressió radiològica a pesar del tractament amb anàlegs de la somatostatina a dosi estàndard, les opcions terapèutiques es diferencien en teràpia locoregional pel control de les metàstasis hepàtiques i la teràpia sistèmica.
 - o Teràpia locoregional hepàtica: l'evidència de les teràpies locoregionals és escassa (supervivència global als 5 anys del 50-80%, basats en estudis retrospectius de mida mostral escassa).⁵ Inclou diferents teràpies com la quimioteràpia o radioembolització hepàtica, embolització arterial, cirurgia citoreductora o teràpia ablativa, entre d'altres. L'elecció del tractament dependrà de l'expertesa del centre, l'extensió i vascularització de les metàstasis hepàtiques i la seva localització en el fetge. Les teràpies locoregionals vasculars o ablatives poden estar indicades també conjuntament amb el tractament quirúrgic o sistèmic.
 - o Teràpia sistèmica: té com a objectius el control dels símptomes i el control del creixement tumoral. Hi ha diferents opcions de tractament com el tractament dirigit amb everolimús (per a tumors gastrointestinals o pancreàtics), sunitinib (per a tumors pancreàtics) o el tractament amb pèptids (anàlegs de somatostatina) units a radionúclids com seria Luteci (¹⁷⁷Lu) oxodotreotida. La interacció del radiofàrmac amb el SSTR permet l'entrada del fàrmac a la cèl·lula on es manté retintut. Entre les opcions de tractament, també s'hi troben l'interferó alfa-2b (per a tumors gastrointestinals només) i la quimioteràpia citotòxica (basada en estreptozocina o en temozolomida). Aquestes opcions se solen deixar per a línies més tardanes, quan altres opcions terapèutiques han fracassat, o bé en casos de tumors molt agressius o de ràpida progressió, fins i tot en primera línia quan es requereix de resposta radiològica precoç.⁶ Per últim, també es disposa de telotristat com a fàrmac associat a anàlegs de somatostatina per al control de la diarrea quan el tractament amb anàlegs de somatostatina no és suficient.

Actualment, no hi ha una seqüència definida sobre les teràpies ni entre el tractament locoregional respecte al sistèmic.^{5,8} La figura 1 esquematitza les diferents opcions de tractament.

Figura 1. Esquema de tractament del TNE pancreàtic i gastrointestinal^{5,6,8}

3. Àrea descriptiva del medicament¹⁰

Taula 2. Característiques de Luteci (¹⁷⁷Lu) oxodotreotida

Luteci (¹⁷⁷ Lu) oxodotreotida (Lu-177-DOTATATE: Lutathera®)	
Laboratori	Advanced Accelerator Applications
Presentacions	Lutathera® 370 MBq/mL, solució per a perfusió. 1 vial de 25 mL
Excipients de declaració obligatòria	Declaració obligatòria: sals de sodi (acetat, clorur, hidròxid)
Codi ATC	V10XX04. Productes radiofarmacèutics terapèutics, diversos
Procediment d'autorització	Centralitzat (EMA: 26.09.2017). Medicament orfe
Data de comercialització / finançament de la indicació	01.04.2019
Condicions de dispensació	Ús hospitalari. Amb recepta

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) (10) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

Mecanisme d'acció¹⁰

Luteci (¹⁷⁷Lu) oxodotreotida és un radiofàrmac amb una elevada afinitat pels SSTR del subtipus 2. Actua fixant-se a les cèl·lules neoplàsiques que sobreexpressen aquests receptors. ¹⁷⁷Lu és el radionúclid que emet radiació beta negativa amb una penetració tissular màxima de 2,2 mm (penetració mitjana de 0,67mm), suficient per destruir les cèl·lules tumorals diana amb un efecte limitat en les cèl·lules veïnes sanes.

Indicacions i data d'autorització

EMA (26.09.2017):¹⁰⁻¹¹

- Indicacat en adults per al tractament de tumors neuroendocrins gastroenteropancreàtics (TNE-GEP) positius als receptors de la somatostatina, ben diferenciats (G1-G2), progressius i irresecables o metastàtics.

FDA (26.01.2018):¹²

- Indicacat en adults per al tractament de tumors neuroendocrins gastroenteropancreàtics amb receptors de somatostatina positius, inclosos els tumors neuroendocrins d'intestí anterior, mitjà i posterior.

Posologia i forma d'administració¹⁰

La posologia recomanada en adults és de 4 perfusions de 7.400 MBq cadascuna, amb un interval entre administracions recomanat de 8 setmanes, i és possible ampliar fins a un màxim de 16 setmanes en cas de toxicitat. S'administra per via intravenosa lenta durant aproximadament 30 minuts, de manera simultània amb una solució d'aminoàcids administrada en el braç contra lateral. Es recomana que el mètode de perfusió sigui per gravetat, des de l'envàs original sense manipulació i amb materials rebutjables.

Amb la finalitat de protecció renal, s'administrarà una solució d'aminoàcids durant els primers 30 minuts abans d'iniciar el radiofàrmac i fins a completar 4 hores de perfusió. La premedicació amb antiemètics s'ha d'administrar 30 minuts abans d'iniciar la perfusió de la solució d'aminoàcids.

Solució d'aminoàcids:

La solució d'aminoàcids es pot preparar en combinació amb diversos productes, de conformitat amb les bones pràctiques de preparació de medicaments estèrils de l'hospital i amb la composició especificada en la taula 3.

Taula 3. Composició de la solució d'aminoàcids estàndard

Substància	Quantitat
Lisina	25 g
Arginina	25 g
Solució injectable de clorur sòdic (0,9 %)	1 L

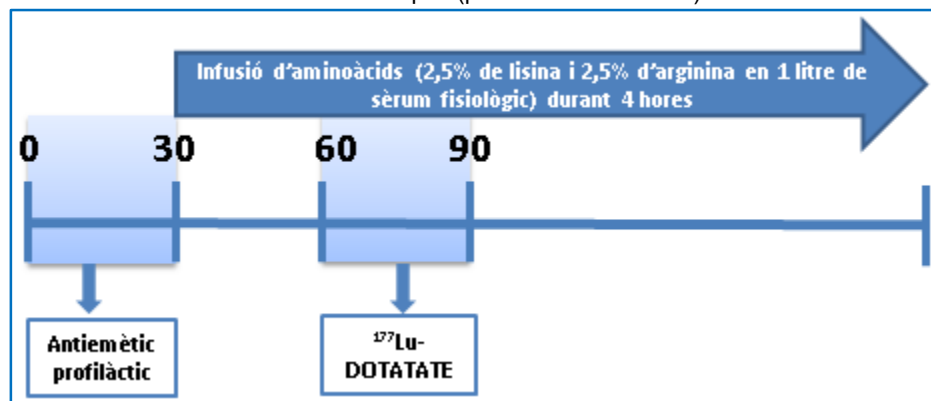
Alternativament poden utilitzar-se algunes solucions d'aminoàcids comercials, sempre que es compleixi l'especificació descrita en la taula 4.

Taula 4. Especificació per a les solucions d'aminoàcids comercials

Característica	Especificació
Contingut en lisina	Entre 18 i 24 g
Contingut en arginina	Entre 18 i 24 g
Volum	1,5 a 2,2 L
Osmolaritat	<1.050 mOsmol

Les solucions compostes es consideren d'elecció per presentar un volum total a perfondre i una osmolaritat menor. La figura 2 resumeix la pauta d'administració del tractament antiemètic, de la perfusió d'aminoàcids i del radiofàrmac.

Figura 2. Pauta d'administració del tractament complet (profilaxi i radiofàrmac)



Modificacions de dosis:

En alguns casos, pot ser necessari interrompre temporalment o definitivament el tractament amb Luteci (¹⁷⁷Lu) oxodotreotida o ajustar la dosi per toxicitat (toxicitat modificadora de dosi). En aquest últim cas, el tractament es podrà reiniciar a la meitat de la dosi (3.700 MBq) si després de 16 setmanes de suspensió del tractament, la toxicitat modificadora de dosis s'ha resolt.

Posteriorment, si hi ha bona tolerància es podrà tornar a les dosis estàndard. En cas que no s'hagi resolt, es recomana suspendre definitivament el tractament.

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) (10) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les instruccions per a les modificacions de dosis d'aquest fàrmac.

Utilització en poblacions especials¹⁰

Taula 5. Poblacions especials

Pacients d'edat avançada	En l'experiència clínica no s'han identificat diferències en les respostes entre pacients d'edat avançada i pacients més joves. No obstant això, s'ha descrit un risc major de toxicitat hematològica en pacients d'edat avançada (≥ 70 anys), per la qual cosa es recomana un estret seguiment en aquesta població que faciliti una adaptació precoç de la dosi.
Pediatria	Luteci (¹⁷⁷ Lu) oxodotreotida no té cap ús rellevant en la població pediàtrica en el tractament dels TNE-GEP.
Insuficiència renal (IR)	Luteci (¹⁷⁷ Lu) oxodotreotida s'excreta principalment per via renal. En pacients amb IR és possible que augmenti l'exposició a la radiació per la qual cosa es recomana tenir en curosa consideració l'activitat a administrar. No s'ha estudiat el perfil farmacocinètic en pacients amb IR greu (aclarament de creatinina (Cl_{CR}) < 30 mL/min): el seu ús està contraindicat en aquests pacients. Els pacients amb IR lleu o moderada han de ser supervisats amb major freqüència durant el tractament.
Insuficiència hepàtica (IH)	Es requereix una consideració curosa de l'activitat a administrar a pacients amb IH, ja que és possible que augmenti l'exposició a la radiació. No s'ha estudiat el perfil farmacocinètic de Luteci (¹⁷⁷ Lu) oxodotreotida en pacients amb IH greu: el seu ús està contraindicat en aquests pacients.

Embaràs i lactància	No s'han realitzat estudis de funció reproductiva en animals amb Luteci (¹⁷⁷ Lu) oxodotreotida. Els procediments amb radionúclids en dones embarassades també impliquen una dosi de radiació per al fetus. L'ús del fàrmac està contraindicat en embaràs confirmat, sospita d'embaràs o quan no s'hagi descartat l'embaràs, degut al risc associat a la radiació ionitzant. Durant el tractament amb Luteci (¹⁷⁷ Lu) oxodotreotida i almenys fins a 6 mesos després, es prendran les mesures apropiades per evitar l'embaràs. Aquesta recomanació s'aplica als dos sexes. Es desconeix si Luteci (¹⁷⁷ Lu) oxodotreotida s'excreta en la llet materna. No es pot excloure un risc per al lactant associat a la radiació ionitzant. La lactància materna s'evitarà o s'ha d'interrompre durant el tractament amb aquest fàrmac.
Fertilitat	No hi ha estudis en animals per avaluar l'efecte de Luteci (¹⁷⁷ Lu) oxodotreotida sobre la fertilitat en ambdós sexes. La radiació ionitzant podria provocar toxicitat temporal sobre les gònades masculines i femenines. Es recomana realitzar una consulta genètica en cas que el pacient tingui desig de tenir fills un cop acabat el tractament. Abans d'iniciar el tractament es pot comentar la possibilitat de criopreservació de l'esperma o òvuls com una opció per als pacients.

Dades farmacocinètiques¹⁰

Taula 6. Dades farmacocinètiques de Luteci (¹⁷⁷Lu) oxodotreotida

Absorció	S'administra per via intravenosa i la biodisponibilitat és completa i immediata.
Distribució	Quatre hores després de la seva administració, Luteci (¹⁷⁷ Lu) oxodotreotida mostra una ràpida captació als ronyons, lesions tumorals, fetge i melsa, i en alguns pacients a la hipòfisi i la glàndula tiroides. L'administració conjunta amb una solució d'aminoàcids disminueix la captació renal, i millora l'eliminació de la radioactivitat. La unió de Luteci (¹⁷⁷ Lu) oxodotreotida (forma no radioactiva) a proteïnes plasmàtiques és al voltant del 50%.
Metabolisme	Luteci (¹⁷⁷ Lu) oxodotreotida es metabolitza poc i s'excreta principalment per via renal intacte(> 90%).
Eliminació	El radiofàrmac s'excreta principalment per via renal: un 60% a les 24 h i un 65% a les 48 h de l'administració. Té un període de semidesintegració de 6,65 dies. ^{3,14}
Altres	No es disposa de dades del perfil farmacocinètic en pacients d'edat avançada (≥ 75 anys).

4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica sistemàtica fins al 4 de maig de 2020. L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat de Luteci (¹⁷⁷Lu) oxodotreotida per al tractament dels TNE-GEP prové d'un assaig clínic pivot de fase III i d'un assaig de fase I-II no compartiu considerat de suport.

Estudi pivot:

- NETTER-1 (NCT01578239): estudi fase III, aleatoritzat, multicèntric, obert amb control actiu (octreotida LAR) en pacients amb TNE d'intestí mitjà, ben diferenciat, en progressió, no resecable i/o metastàtic.^{13,14}

Estudi de suport:

- ERASMUS-MC (protocol MEC 127.545/1993/84): estudi de fase I/II, unicèntric, obert, no comparatiu.¹⁵

Adicionalment, s'han identificat quatre estudis que no es tenen en compte en aquest informe d'avaluació, atès que es tracten d'estudis amb un nombre de pacients baix.¹⁶⁻¹⁹

En l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR en cas de discrepàncies amb la publicació de l'estudi o estudis.¹¹

5. Avaluació de l'eficàcia

Assaigs clínics

Característiques principals dels assaigs

L'estudi NETTER-1 és un assaig clínic fase III, multicèntric, internacional, obert i controlat amb octreotida de llarga durada d'acció i d'administració repetida (octreotida LAR), per avaluar l'eficàcia i seguretat de ¹⁷⁷Lu-DOTA⁰-Tyr³-octreotida (¹⁷⁷Lu-DOTATATE) en combinació amb el millor tractament de suport habitual (30 mg d'octreotida LAR) enfront a 60 mg d'octreotida LAR en monoteràpia.

Taula 7. Característiques de l'estudi NETTER-1

NETTER-1 (NCT01578239)	
Disseny	Assaig clínic fase III, multicèntric, obert, i controlat amb fàrmac actiu.
Nombre de pacients	229 pacients aleatoritzats.
Criteris d'estratificació	Aleatorització per blocs. Estratificació segons el grau de captació per escintil·lografia dels SSTR (graus 2, 3 i 4, sent 4 la major captació), i segons la durada del tractament amb dosis constants d'octreotida (≤ 6 mesos o > 6 mesos).
Criteris d'inclusió	<ul style="list-style-type: none"> - Pacients adults ≥ 18 anys. - TNE d'intestí mitjà, localment avançats o metastàtics, no operables. - Malaltia progressiva d'acord amb els criteris RECIST 1.1 mitjançant TC o RM durant el tractament previ amb dosis fixes i ininterrompudes amb octreotida LAR. - Tractament previ amb octreotida LAR en dosis fixes de 20 mg o 30 mg cada 3 o 4 setmanes, com a mínim durant les 12 setmanes prèvies a l'aleatorització. - Tumors amb una histologia ben diferenciada, Ki67 ≤ 20. - Presència confirmada en totes les lesions de SSTR, 24 setmanes abans del tractament. La captació tumoral de les lesions ha de ser igual o superior a la captació hepàtica normal. - Estat funcional per l'escala de Karnofsky ≥ 60.
Criteris d'exclusió	<ul style="list-style-type: none"> - Alteracions analítiques: creatinina $> 1,7$ mg/dL (150 μmol/L) o Cl_{CR} < 50 mL/min; hemoglobina < 8 g/dL, recompte de leucòcits $< 2.000/\text{mm}^3$, recompte de plaquetes $< 75.000/\text{mm}^3$, bilirubina total > 3 cops el límit superior de la normalitat (LSN) i albúmina sèrica < 3 g/dL (excepte si temps de protrombina normal). - Embaràs o lactància. - Tractament amb dosis > 30 mg d'octeotida LAR, cirurgia, quimioteràpia o tractament hepàtic dirigit per via transarterial, durant les 12 setmanes prèvies a l'aleatorització. - Tractament previ amb radionúclids en qualsevol moment. - Tractament amb interferó, everolimús o altres tractaments sistèmics durant les 4 setmanes prèvies a l'aleatorització. - Metàstasis cerebrals conegudes (excepte si han estat tractades prèviament i són estables com a mínim durant 24 setmanes). - Insuficiència cardíaca congestiva (NYHA II-IV) i/o diabetis <i>mellitus</i> no controlada. Condició mèdica, quirúrgica o psiquiàtrica no controlada que pugui interferir en la participació en l'estudi. Incontinència urinària espontània. - Tractament amb octreotida d'acció curta que no pugui interrompre's les 24 h prèvies i posteriors a l'administració de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE; o tractament amb octreotida LAR que no es pugui interrompre en les 6 setmanes prèvies, si no és que la captació tumoral sigui tant o més alta que la captació hepàtica normal. - Radioteràpia amb feix extern en més del 25% de la medul·la òssia.

	<ul style="list-style-type: none"> - Altres neoplàsies actives (excepte càncer cutani no melanoma i carcinoma <i>in situ</i> de cèrvix). - Pacients no candidats a rebre contrast per al·lèrgia o IR (tant contrast iodat per a TC com a gadolini per a RM).
Durada	La inclusió de pacients va ser entre setembre de 2012 i gener de 2016.
Grup intervenció	<ul style="list-style-type: none"> - 116 pacients. - ¹⁷⁷Lu-DOTATATE 7,4 GBq cada 8 setmanes, octreotida LAR 30 mg cada 4 setmanes, solució d'aminoàcids (nefroprotecció) i tractament de rescat amb octreotida subcutani si fos necessari.
Grup control	<ul style="list-style-type: none"> - 113 pacients. - Octreotida LAR 60 mg cada 4 setmanes i tractament de rescat amb octreotida subcutani si fos necessari.
Variable principal i tipus d'anàlisi	Supervivència lliure de progressió (SLP). Anàlisi realitzat per intenció de tractar (ITT).
Càlcul de mida mostral	<p>Assumint una SLP mediana de 30 mesos per al grup ¹⁷⁷Lu-DOTATATE i de 14 per al grup control, amb una potència del 90%, error alfa del 5% i durada de reclutament i seguiment de 18 mesos, es requerien 124 pacients i l'anàlisi final per a la variable principal es realitzaria quan almenys 74 esdeveniments haguessin tingut lloc. No obstant això, es va ajustar la mida mostral a 230 pacients per poder detectar diferències clínicament i estadísticament significatives en la supervivència global (SG) com a <i>endpoint</i> secundari. Assumint que la SG mediana seria de 50 mesos en el grup ¹⁷⁷Lu-DOTATATE i de 32 en el grup control, amb una potència del 80%, error alfa del 5%, període de reclutament de 18 mesos i de seguiment de 60 mesos.</p> <p>Es va preveure una anàlisi intermèdia de SG quan s'analitzés la SLP (límit de significació estadística de 0,000085). L'anàlisi final de la SG es va planejar quan 158 morts ocorreguessin o passessin 5 anys de l'aleatorització de l'últim pacient.</p>

L'estudi ERASMUS-MC és un assaig clínic fase I/II, monocèntric, obert, d'un braç i no comparatiu per avaluar l'eficàcia i la seguretat de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE en pacients amb TNE de localització diversa (TNE-GEP i TNE bronquials) amb SSTR positius per gammagrafia. Es van incloure pacients no candidats a tractament amb intenció curativa, independentment del tractament previ o de l'estat de la malaltia. Es van excloure pacients que haguessin rebut tractament en els 3 mesos previs i presència de metàstasis cerebrals actives.

Els pacients eren tractats amb ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (7.400 MBq administrats durant 30 min en 4 ocasions cada 6-13 setmanes), concomitantment a una solució d'aminoàcids i l'administració prèvia d'ondansetró o granisetró com a antiemètic profilàctic.

Variables utilitzades als assaigs

Taula 8. Variables utilitzades a l'assaig NETTER-1

Variable principal	Definició
Supervivència lliure de progressió (SLP)	Temps entre l'inici del tractament i la progressió de la malaltia segons els criteris RECIST (avaluat per un comitè independent i cec a l'assignació del tractament), i mort per qualsevol causa.
Variables secundàries rellevants	Definició
Supervivència global (SG)	Temps des de l'inici del tractament fins a la mort per qualsevol causa. Les dades de SG no seran censurades si el pacient rep altres tractaments antitumorals després del fàrmac d'estudi. Les dades de SG es recolliran a la data final d'estudi i fins a 3 anys després.

Taxa de resposta objectiva (TRO)	Proporció de pacients amb una reducció de la mida tumoral, entès com el sumatori de resposta parcial (RP) i resposta completa (RC) durant un període de temps.
Temps fins a la progressió tumoral (TPT)	Temps en dies des de l'inici del tractament fins a la progressió tumoral objectiva. Inclou els pacients que abandonen l'estudi per toxicitat, però omet els pacients que moren sense una mesura de progressió de la malaltia.
Qualitat de vida (QdV)	Analitzada utilitzant les eines EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-G.I.NET21, i calculant el temps fins al deteriorament (TFD: temps fins a un descens de ≥ 10 punts sobre 100 en els qüestionaris de qualitat de vida).
Seguretat	Es van recollir els esdeveniments adversos (EA), els EA d'especial interès i resultats de laboratori.

Per a l'estudi ERASMUS-MC, la variable principal d'eficàcia va ser la TRO avaluada segons criteris RECIST1.1 i la durada de la resposta (DR: entesa com el temps des de l'assoliment de la RP o RC fins a la data de recurrència o progressió de la malaltia). La variable primària de seguretat va ser la taxa d'efectes adversos greus i l'avaluació de paràmetres analítics seleccionats. La SLP i la SG es van avaluar com a variables secundàries.

Característiques dels pacients inclosos (estudi NETTER-1)

En data de 24 de juliol de 2015, la població inclosa era de 229 pacients (en aquest moment, l'estudi encara estava en reclutament actiu). L'edat mitjana era d'uns 63-64 anys, amb una asimetria respecte als sexes en els grups de tractament. La mediana de temps des del diagnòstic era major en el grup control (3,8 anys per al grup ¹⁷⁷Lu-DOTATATE i 4,8 anys per al grup octreotida, $p = 0,0869$), però en canvi, el temps des de l'estadi metastàtic era similar per als dos grups (3,6 anys i 3,2 anys, respectivament, $p = 0,2984$). En ambdós grups, la localització més freqüent del tumor primari era l'ili (74 i 73%, respectivament), i la localització més freqüent de les metàstasis era hepàtica (84% per a ¹⁷⁷Lu-DOTATATE i 83% per al control), limfàtica (66% i 58%, respectivament) o ambdues. L'expressió dels SSTR corresponia al grau 4 en aproximadament el 60% dels pacients en tots dos grups.

Aproximadament el 82% dels pacients se'ls havia fet una cirurgia prèvia (80% en el grup ¹⁷⁷Lu-DOTATATE i 83% en el grup octreotida) i gairebé la meitat havien rebut tractament sistèmic previ diferent als anàlegs de somatostatina (41% en el grup ¹⁷⁷Lu-DOTATATE i 45% en el grup octreotida).

Taula 9. Característiques basals dels pacients inclosos

Característiques	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE (n = 116)	Octreotida LAR 60 mg (n = 113)
Sexe – nombre (%)		
Homes	63 (54)	53 (47)
Dones	53 (46)	60 (53)
Edat – anys \bar{x}	63 \pm 9	64 \pm 10
Índex de massa corporal \bar{x}	25 \pm 5	26 \pm 7
Mediana de temps des del diagnòstic – anys	3,8	4,8

Característiques	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE (n = 116)	Octreotida LAR 60 mg (n = 113)
Localització del tumor primari – nombre (%)		
lli	86 (74)	82 (73)
Intestí prim no especificat	11 (9)	12 (1)
Intestí mitjà no especificat	9 (8)	7 (6)
Jejú	6 (5)	9 (8)
Còlon dret	3 (3)	1 (1)
Apèndix	1 (1)	2 (2)
Lloc de metastasi – número (%)		
Fetge	97 (84)	94 (83)
Ganglis limfàtics	77 (66)	65 (58)
Mesenteri	17 (15)	8 (7)
Ossos	13 (11)	12 (11)
Altres	15 (13)	10 (9)
Peritoneu	7 (6)	10 (9)
Pulmons	11 (9)	5 (4)
Ovaris	1 (1)	9 (8)
Gammagrafia de receptors de somatostatina, escala de Krenning – nombre (%)§		
Grau 2	11 (9)	12 (11)
Grau 3	34 (29)	34 (30)
Grau 4	71 (61)	67 (59)
<p>¥ Els valors més-menys corresponen a les mitjanes de les derivacions estàndard (DE). Els percentatges poden no sumar 100 per motiu d'arrodoniment.</p> <p>§ L'escala de Krenning varia de grau 0 (no captació tumoral) a grau 4 (captació tumoral molt intensa). Un grau major indica un major nivell d'expressió dels receptors de somatostatina. Es va informar del grau més elevat de cada pacient.</p>		

Característiques dels pacients inclosos (estudi ERASMUS-MC)

Es van reclutar 1.214 pacients entre l'any 2000 i 2012, amb una edat mitjana de 58,4 anys. La majoria de pacients (811; 67%) eren holandesos. La població holandesa presentava una menor proporció de pèrdues de seguiment i un menor percentatge de dades incompletes, i per aquest motiu va ser la població inclosa en l'avaluació de l'eficàcia per l'EMA i l'FDA. Així, dels 811 pacients holandesos, 559 havien rebut almenys una dosi de tractament (població SAF: *Safety Set*), i només es disposava de dades basals del tumor en 360 (població FAS: *Full Analysis Set*). La localització predominant del tumor per a la cohort holandesa inclosa va ser intestí mitjà (49,8%) i pàncrees (35,3%). La mitjana d'edat era de 60 anys, la majoria presentaven una captació tumoral de grau 3 i l'índex de Karnofsky era de 90-100. El 53% dels pacients tenien un tumor progressiu basal, amb una càrrega tumoral moderada per al 63,3% dels pacients. El 52% dels pacients van rebre octreotida LAR concomitant, i un 48% no en van rebre.

Resultats de l'estudi NETTER-1

L'anàlisi final de la SLP va tenir lloc el 24 de juliol de 2015, amb 229 pacients inclosos per intenció de tractar i 91 esdeveniments per a la variable principal: 21 en el grup ¹⁷⁷Lu-DOTATATE i 70 en el grup octreotida.

Taula 10. Resultats de l'anàlisi de les dades de l'assaig NETTER-1 a 24 de juliol de 2015

Resultats	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE (n = 116)	Octreotida LAR 60mg (n = 113)
Variable principal		
SLP, mediana (mesos, IC 95%)	NA	8,5 (5,8 ; 9.1)
HR (IC 95%), p-valor	0,177 (0,108 ; 0,289) p < 0,0001	
Variables secundàries		
TRO (percentatge, IC 95%)*	14,7% (7,8 ; 21,6)	4,0% (0,2 ; 7,8)
p-valor	p = 0,0141	
SG, mediana (mesos, IC 95%)	NA	27,4 (20,1 ; NA)
HR (IC 95%), p-valor	0,459 (0,254 ; 0,830) p = 0,0083	
TPT mediana (mesos), IC 95%	NA	8,7 (6,0 ; 11,1)
HR (IC 95%), p-valor	0,137 (0,077 ; 0,242) p < 0,0001	
QdV (escala global): TFD (mesos)	Diferència de 22,7 mesos a favor de ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	
HR (IC 95%), p-valor	0,41 (0,24 - 0,69) p < 0,001	
*TRO només mesurada per als pacients valorats pel comitè central independent (N: 102 pacients per ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE. N: 100 pacients per octreotida). NA: no assolida.		

Els beneficis del tractament van ser consistents per a tots els subgrups, independentment dels factors d'estratificació i dels factors pronòstics (edat, sexe, grau tumoral, grau d'expressió de receptors de somatostatina i nivells de marcadors tumorals).

El 30 de juny de 2016 es va fer una anàlisi *post hoc* amb 231 pacients inclosos finalment (117 pacients per al grup ¹⁷⁷Lu-DOTATATE i 114 pacients per al grup octreotida). El nombre d'esdeveniments per a la variable principal de SLP va ser de 30 per al grup ¹⁷⁷Lu-DOTATATE i de 78 per al grup octreotida. La mediana de SLP va ser de 28,4 (IC 95%: 28,4 ; no estimable) per a ¹⁷⁷Lu-DOTATATE i de 8,5 (IC 95%: 5,8 ; 11,0) per al grup octreotida. El risc de progressió de la malaltia o mort es va reduir un 79% en el grup ¹⁷⁷LU-DOTATATE (HR = 0,214 [IC 95%, 0,139 – 0,331], p < 0,0001) en comparació al tractament amb octreotida LAR. Pel que fa a la SG, es van observar 28 morts en el grup de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (mediana de SG en mesos no assolida) i 43 en el grup d' octreotida LAR (mediana de SG de 27,4 mesos). L'anàlisi de SG suposa una reducció del 46% del risc de mort (HR = 0,536 [95% IC: 0,333 – 0,864], p = 0,0094). No obstant això, l'anàlisi final de SG està prevista quan ocorrin 158 morts. La figura 3 mostra les corbes de Kaplan-Meier de l'assaig NETTER-1 per SLP i la figura 4 per SG.

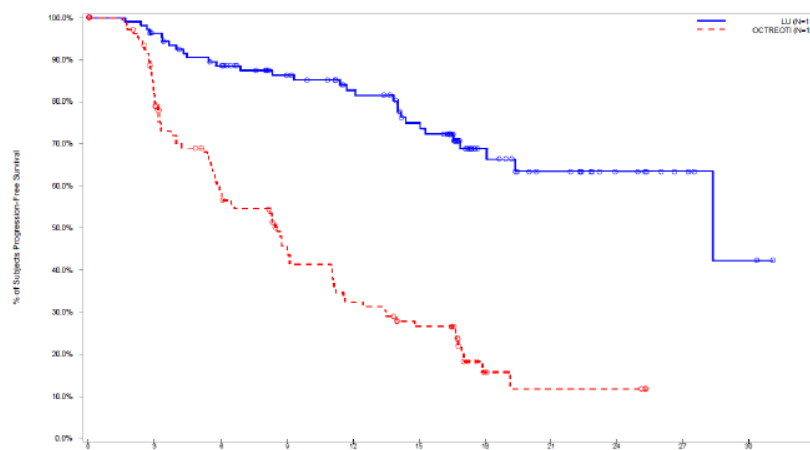
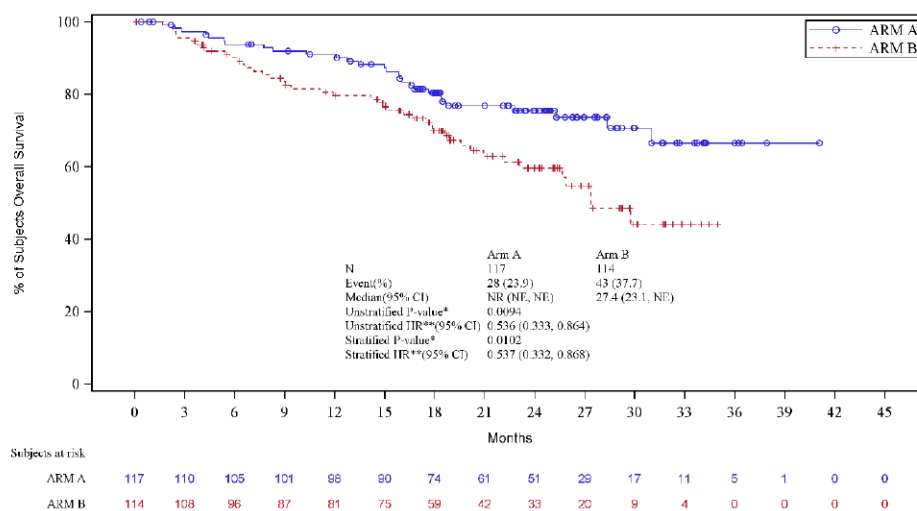
Figura 3. Corbes de Kaplan – Meier de SLP (30 de juny de 2016)**Figura 4.** Corbes de Kaplan – Meier de SG (30 de juny de 2016)

Figure 11-5 Overall Survival (OS) - Kaplan-Meier graph (FAS). Cut-off date 30 June 2016

Resultats de l'estudi ERASMUS-MC

La taula 11 mostra els resultats de les variables principals de l'estudi ERASMUS-MC, basats en la població FAS.

Taula 11. Resultats de les variables principals de l'estudi ERASMUS-MC

Localització del tumor	Població	TRO (n [%], IC 95%)	DR (mediana, IC 95%)
TNE-GEP	360	162 (45,0%: 39,8 – 50,3%)	16,3 (12,22 – 17,84)
Intestí mitjà	183	61 (33,3%: 26,6 – 40,7)	15,3 (10,5 – 17,7)
Pancreàtic	133	81 (60,9%: 52,1 – 69,2%)	16,3 (12,1 – 21,8)
Bronquial	19	7 (36,8%: 16,3 – 61,6)	23,9 (1,7 – 30,0)
Intestí posterior	13	6 (46,2%: 19,2 – 74,9)	17,8 (6,2 – 29,9)
Intestí anterior (altres)	12	7 (58,3%: 27,7% – 84,8%)	22,3% (0 – 38,0)

L'anàlisi de sensibilitat utilitzant la població SAF incloïa 198 pacients sense valoració tumoral basal considerats com a no responsius i que va mostrar TRO menors per a tots els grups (al voltant d'un 20% menys, excepte per al grup d'intestí mitjà que era al voltant d'un 10% menys).

La mediana de SLP per criteris RECIST va ser de 29,8 mesos (IC 95%: 25,4 – 33,0) per a la població total, i de 30,5, 29,3, 29,6 i 18,3 mesos en els tumors pancreàtics, d'intestí posterior, d'intestí mitjà i bronquials, respectivament. No es va assolir la SLP en els tumors d'intestí anterior. En els pacients amb malaltia en progressió basal, la SLP era de 29,8 mesos per a la població total (N:184), 28,4 mesos per als pacients amb TNE d'intestí mitjà (N:98) i 35,6 mesos en TNE pancreàtic (N:62).

De manera similar, la mediana de SG va ser de 64,4 mesos (IC 95%: 57,0 – 75,3) per a la població total, i de 70,8 mesos, 55,4 mesos i 50,5 mesos en tumors pancreàtics, d'intestí mitjà i bronquial, respectivament. No es va assolir la SG en pacients amb tumors localitzats en intestí anterior i posterior. La mediana de SG en pacients amb malaltia en progressió basal va ser de 60,2 mesos per a la població total, i de 49,0 mesos i 80,7 mesos per als TNE d'intestí mitjà i pancreàtics, respectivament.

Finalment, no es van observar diferències entre pacients tractats o no amb octreotida LAR concomitant (30,9 mesos enfront a 25,4 mesos, $p = 0,747$).

6. Avaluació de la seguretat

Esdeveniments adversos

La seguretat de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE ha estat avaluada en 945 pacients dels estudis NETTER-1 i ERASMUS-MC (134 i 811 pacients, respectivament). Un 59,5% dels pacients va rebre una dosi acumulada > 800mCi del radiofàrmac, i un 80,7% va rebre una dosi acumulada > 600 mCi. La mitjana de la dosi acumulada rebuda va ser de $754,1 \pm 283,06$ mCi i la mediana de la dosi va ser de 800 mCi.

Les reaccions adverses descrites a la fitxa tècnica com a molt freqüents ($\geq 1/10$) són: trombocitopènia, limfopènia, anèmia, pancitopènia, disminució de la gana, nàusees, vòmits, astènia i fatiga.

Esdeveniments adversos a l'estudi NETTER-1

L'avaluació de la seguretat per a l'assaig NETTER-1 es va realitzar amb tota la població aleatoritzada que hagués rebut com a mínim una dosi de tractament. El resum d'efectes adversos, segons l'última actualització de resultats, es presenta a la taula següent:

Taula 12. Resum d'esdeveniments adversos de l'assaig NETTER-1

Esdeveniment advers (EA)	¹⁷⁷Lu-DOTATATE N = 112 (%)	Octreotida LAR 60 mg N = 111 (%)	Població SAF N = 223 (%)
<i>Qualsevol EA</i>	111 (99,1)	105 (94,6)	216 (96,9)
<i>EA relacionat amb el tractament</i>	102 (91,1)	45 (40,5)	147 (65,9)
<i>Qualsevol EA greu</i>	37 (33)	30 (27)	67 (30)
<i>EA greu relacionat amb el tractament</i>	13 (11,6)	3 (2,7)	16 (7,2)
<i>EA que condueix a la retirada precoç de l'estudi</i>	14 (12,5)	12 (10,8)	26 (11,7)
<i>EA relacionat amb el fàrmac que condueix a la retirada precoç de l'estudi</i>	8 (7,1)	1 (0,9)	9 (4,0)

Es va observar una major freqüència de nàusees, vòmits, diarrea, distensió abdominal, fatiga, trombocitopènia, limfopènia, anèmia, neutropènia, leucopènia, hipoorèxia, alopecia, mareig i disgèusia en el grup ¹⁷⁷Lu-DOTATATE respecte al grup octreotida LAR, tant en esdeveniments de qualsevol grau com de grau 3-5. Segons els investigadors, la majoria d'episodis de nàusees i vòmits (81,3%) en el grup experimental es van considerar relacionats amb la solució d'aminoàcids, així com també un 13% dels casos de diarrea, un 20% dels casos de disminució de la gana i un 8% de casos de fatiga. La fatiga també podria estar relacionada amb altres EA com l'anèmia, els vòmits, les nàusees o la pèrdua de la gana.

Es van notificar 701 episodis de reaccions adverses a medicaments (RAM) o EA relacionats amb el tractament en el 91% de pacients en el grup ¹⁷⁷Lu-DOTATATE i 97 en el 41% de pacients en el grup octreotida. Les RAM més freqüents van ser nàusees i vòmits (136 en el grup ¹⁷⁷Lu-DOTATATE vs. 5 episodis en el grup octreotida, i 110 vs. 0, respectivament). La majoria de RAM van ser de grau 1 i 2. En el grup tractat amb ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, la incidència de RAM de grau 2-4 va ser major que per al grup tractat amb octreotida.

Taula 13. EA relacionats amb el tractament descrits en l'assaig NETTER-1 i amb una freqüència > 10%

	¹⁷⁷Lu-DOTATATE (n = 112)		Octreotida LAR (n = 111)	
Reacció	Tots EA (%)	EA grau 3/4 (%)	Tots EA (%)	EA grau 3/4 (%)
Qualsevol EA	102 (91,1)	34 (30,4)	45 (40,5)	5 (4,5)
Trastorns gastrointestinals				
Nàusees	66 (58,9)	4 (3,6)	4 (3,6)	0
Vòmits	51 (45,6)	4 (3,6)	0	0
Trastorns generals				
Fatiga / astènia	27 (24,1)	0	5 (4,5)	0
Trastorns hematològics				
Trombocitopènia	15 (13,5)	3 (2,9)	0	0
Anèmia	14 (12,5)	0	0	0
Limfopènia	15 (13,5)	9 (8)	0	0
Trastorns metabòlics				
Hipoorèxia	15 (13,4)	0	2 (1,8)	0

En relació amb els EA greus, la majoria van ser de grau 3 i deguts a l'existència de patologies subjacents en els dos grups. Al llarg de l'estudi, es van relacionar amb el tractament un 18,8% dels episodis en el cas de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE i un 5,8% en el grup octreotida. La malaltia renal aguda, la progressió de neoplàsies malignes, el dolor abdominal, la limfopènia, la fractura de fèmur, els vòmits i el deteriorament de l'estat general van ser més freqüents en el grup experimental que en el grup control. Els EA greus van ser considerats relacionats amb el tractament per part dels investigadors en un 11,6% dels pacients tractats amb ¹⁷⁷Lu-DOTATATE respecte a un 2,7% dels pacients tractats amb octreotida.

Respecte als EA d'especial interès (EAEI), les toxicitats hematològiques (50,0% en el grup ¹⁷⁷Lu-DOTATATE i 6,3% en el grup control) i la nefrotoxicitat (45,5% en el grup ¹⁷⁷Lu-DOTATATE i 27,9% en el grup control) van ser les més freqüents en el grup experimental. Pel que fa a la toxicitat hematològica, els EAEI més freqüents van ser la leucopènia, trombocitopènia i hematotoxicitat multilínia. Respecte a la nefrotoxicitat, en el grup tractat amb ¹⁷⁷Lu-DOTATATE es va observar nefropatia induïda per radiació en 38 pacients (33,9%), trastorn renal en 20 pacients (17,9%) i toxicitat aguda per radiació en 12 pacients (10,7%). Es van notificar tres casos d'insuficiència renal, tots ells lleus-moderats. Els esdeveniments cardiovasculars van tenir lloc en un 30% dels pacients (33% en el grup experimental i 26,1% en el grup control). Les neoplàsies secundàries van ser els EAEI menys freqüents en tots dos grups (2,7% en ambdós grups). Per al grup experimental es va observar limfoma difús de cèl·lules B grans, citopènia refractària amb displàsia multilínia i citopènia refractària amb displàsia unilínia (1 cas per cada: 0,9%), així com tres casos de síndrome mielodisplàstica (SMD).

Esdeveniments adversos a l'estudi ERASMUS-MC

Els EA no es van recollir a l'estudi ERASMUS-MC, excepte alguns prèviament codificats, i només es van recollir com a presents o absents. Només es disposa de les dades dels EA greus i EA greus tractament emergent, els quals van ser recollits de forma retrospectiva dels informes mèdics. 508 pacients (62,8%) van experimentar un EA greu i en un 20,1% d'aquests pacients els EA greus van ser relacionats amb el tractament. Els EA greus més freqüents van ser: pancitopènia, dolor abdominal, diarrea, anèmia, mort, pirèxia, vòmits, nàusees i trombocitopènia. Pel que fa a la incidència de EA greus renals, la incidència va ser del 0,4%.

Els EA d'especial interès reportats a l'estudi ERASMUS-MC van ser trombocitopènia, leucopènia, anèmia, alteracions cardíques, alteracions urinàries i renals, i neoplàsies hematològiques malignes. 16 pacients (2%) van desenvolupar SMD, la incidència per a altres neoplàsies hematològiques va ser de 0,1% per a la leucèmia aguda, de 0,4% per a la leucèmia mieloide aguda, 0,1% per a la leucèmia mieloide crònica i 0,1 per a la leucèmia mielomonocítica.

Morts

Es van produir un total de 17 èxits durant l'assaig NETTER-1, un d'ells del grup tractat amb ¹⁷⁷Lu-DOTATATE no es va considerar relacionat amb el tractament, i 16 (7,2%) atribuïbles al tractament: 7 en el grup ¹⁷⁷Lu-DOTATATE i 9 en el grup octreotida LAR. Cap episodi es va atribuir finalment al fàrmac en cap grup.

El nombre de morts per a l'estudi ERASMUS-MC va ser de 397 durant els 12 anys de seguiment, però van ser més freqüents en pacients amb altres tumors. El nombre de morts per als pacients amb TNE-GEP va ser de 266 (47,58%). Els pacients amb TNE d'intestí mitjà van tenir un 56,47% de morts, i el percentatge més elevat va ser entre els TNE-GEP. En els 30 dies després de l'última dosi de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, van ocórrer 17 morts, però cap es va relacionar amb el fàrmac d'estudi.

Modificació de la posologia i discontinuacions per esdeveniments adversos

La discontinuació precoç a causa d'EA va ocórrer en 14 pacients (12,5%) del grup ¹⁷⁷Lu-DOTATATE i en 12 pacients (10,8%) del grup octreotida. Es va considerar relacionada al tractament en 8 pacients del grup experimental (7,1%) i en 1 (0,9%) pacient del grup control.

Les principals causes de les discontinuacions degudes a EA a l'estudi NETTER-1 i l'ERASMUS-MC van ser per toxicitat hematològica i toxicitat renal. A l'estudi NETTER-1, la toxicitat gastrointestinal també va ser una causa, tot i que en menor importància que les anteriors.

Contraindicacions, precaucions i interaccions¹⁰

Contraindicacions:

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.
- Sospita o confirmació d'embaràs, o impossibilitat d'excloure un embaràs.
- Insuficiència renal amb aclariment de creatinina < 30 mL/min.

Precaucions:

- Pacients que presentin factors de risc

Els pacients que presenten alguna de les condicions següents són més propensos a desenvolupar EA. En conseqüència, es recomana una supervisió més freqüent d'aquests pacients durant el tractament.

- Anomalies morfològiques del ronyó o de les vies urinàries.
- Incontinència urinària.
- Insuficiència renal crònica lleu o moderada amb aclariment ≥ 50 mL/min.
- Quimioteràpia prèvia.
- Toxicitat hematològica grau ≥ 2 abans del tractament, excepte limfopènia.
- Metàstasis òssies.

- Teràpies oncològiques radiometabòliques prèvies amb compostos amb ¹³¹I o qualsevol altra teràpia que utilitzi fonts radioactives no encapsulades.
- Antecedents d'altres tumors malignes (si remissió menor a 5 anys).

Donat el mecanisme d'acció i el perfil de tolerabilitat de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, no es recomana iniciar el tractament en els casos següents:

- Radioteràpia prèvia amb feix extern i afectació de més del 25% de la medul·la òssia.
- Insuficiència cardíaca greu (NYHA III/IV).
- Insuficiència renal amb aclariment < 50 mL/min.
- Alteració de la funció hematològica (hemoglobina < 8 g/dL, plaquetes < 75.000/mm³ o leucòcits < 2.000/mm³) (excepte la limfopènia).
- Insuficiència hepàtica (bilirubina > 3 LSN o albúmina < 3 g/dL, i disminució del temps de protrombina < 70%).
- Pacients amb negativitat del receptor de somatostatina o lesions viscerals mixtes (captació tumoral < 2) per gammagrafia.

No obstant això, si el metge o metgessa decideix iniciar el tractament, haurà d'informar clarament al pacient dels riscos associats de l'administració del radiofàrmac.

- Protecció renal i insuficiència renal

Donat que ¹⁷⁷Lu-DOTATATE s'elimina gairebé exclusivament per via renal, és imprescindible administrar una solució d'aminoàcids concomitant que contingui L-lisina i L-arginina, ja que ajuda a reduir la reabsorció del radiofàrmac en el túbul proximal i a reduir l'exposició a la radiació renal en aproximadament un 47%. No es recomana reduir la quantitat de solució d'aminoàcids en cas d'ajustament de dosis del radiofàrmac. La funció renal s'avaluarà a l'inici, durant i com a mínim durant el primer any després del tractament.

- Insuficiència hepàtica

Es recomana realitzar controls d'ALT, AST, bilirubina i albúmina durant el tractament, donada la presència de metàstasis hepàtiques en els pacients candidats al radiofàrmac.

- Nàusees i vòmits

Per evitar les nàusees i vòmits relacionats amb el tractament, s'administrarà prèviament per via intravenosa ràpida un fàrmac antiemètic, 30 minuts abans d'iniciar la solució d'aminoàcids.

- Ús concomitant d'anàlegs de la somatostatina

L'ús concomitant d'anàlegs de la somatostatina no radioactius pot ser necessari per controlar els símptomes de la malaltia. S'ha d'evitar l'administració d'anàlegs de la somatostatina d'acció prolongada durant els 30 dies anteriors a l'administració de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. Si és necessari, es pot tractar els pacients amb anàlegs d'acció curta durant les 4 setmanes prèvies, fins a 24 h abans de l'inici del tractament.

- Funció hematològica i/o alteracions de l'hemograma

A causa de la possibilitat d'EA, es realitzaran controls d'hemograma a l'inici, durant el tractament i fins a la resolució de qualsevol toxicitat observada.

- SMD i leucèmia aguda

S'han observat casos de SMD i leucèmia aguda d'inici tardà després del tractament amb ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, i s'han observat als 28 i 55 mesos, respectivament. L'etiologia d'aquestes neoplàsies mieloides secundàries relacionades amb el tractament no queda clara: s'han suggerit factors com l'edat > 70 anys, alteracions de la funció renal, citopènies inicials i tractaments previs, entre els quals la radioteràpia i la quimioteràpia, i més concretament fàrmacs alquilants.

- Crisis hormonals

Després del tractament es poden produir crisis per l'alliberació excessiva d'hormones o pèptids actius. Per aquest motiu, en alguns casos es considerarà la possibilitat d'hospitalitzar el pacient durant una nit (per exemple, pacients amb mal control farmacològic dels símptomes) per a la seva observació.

En cas de presentar una crisi hormonal, es recomanen els tractaments següents: anàlegs de la somatostatina intravenosos a dosis elevades, líquids intravenosos, corticoides i correcció de les alteracions electrolítiques en pacients amb diarrea i/o vòmits.

- Síndrome de lisi tumoral

S'han notificat casos de síndrome de lisi tumoral després de tractaments amb ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. Els pacients amb antecedents d'IR o d'alta càrrega tumoral poden presentar un risc incrementat i haurien de ser tractats amb precaució. Es recomana el monitoratge de la funció renal i de l'equilibri hidro electrolític abans d'iniciar i durant el tractament.

- Normes de radioprotecció

¹⁷⁷Lu-DOTATATE es perfondrà sempre a través d'un catèter intravenós d'ús exclusiu. Abans i durant la perfusió es comprovarà que la posició del catèter sigui adequada. El pacient tractat amb el radiofàrmac haurà de romandre allunyat d'altres persones durant l'administració i fins que s'assoleixin els límits d'emissió de radiació estipulats per la normativa vigent, habitualment durant les 4-5 h següents a l'administració del medicament. El metge o metgessa nuclear determinarà el moment en què el pacient pugui abandonar l'àrea controlada de l'hospital, quan l'exposició a radiació de tercers no superi els lílindars reglamentaris.

Es recomana que el pacient orini tants cops com sigui possible després de l'administració del tractament. S'instruirà al pacient perquè begui una gran quantitat d'aigua (un got cada hora) el dia de la perfusió i el dia següent, per facilitar la seva eliminació. També es recomanarà defecar cada dia i utilitzar laxants, si cal. L'orina i la femta s'eliminaran de conformitat amb el que preveu la normativa nacional.

Sempre que la pell del pacient no estigui contaminada (com en cas de fuga del sistema de perfusió o incontinència urinària), no es preveu contaminació per radioactivitat en la pell o els vòmits.

Es recomana que es portin a terme mesures de protecció bàsiques (guants, monitorar la radioactivitat) quan es realitzin proves complementàries convencionals amb dispositius mèdics que estan en contacte amb la pell.

Abans que el pacient sigui donat d'alta, l'especialista en medicina nuclear explicarà les normes i conductes de radioprotecció a seguir quan interactuï amb familiars i altres persones, així com precaucions generals en les activitats diàries. S'ha de restringir el contacte estret durant els 7 dies posteriors a l'administració del fàrmac, i la durada ha de ser de menys de 15 minuts al dia a una distància mínima d'un metre amb nens i embarassades. Els pacients hauran de dormir en una habitació separada durant 7 dies (15 dies si conviu amb un infant o una embarassada).

En cas d'extravasació, és necessari utilitzar guants impermeables i rebutjables. La perfusió del radiofàrmac s'aturarà immediatament, es retirarà la via d'administració i s'informarà el metge o metgessa nuclear i al radiofarmacèutic o radiofarmacèutica. Tots els materials d'administració es conservaran per mesurar la radioactivitat residual i l'activitat administrada realment, i posteriorment es determinarà la dosi absorbida. L'àrea d'extravasació serà delimitada amb un retolador i fotografiada si és possible; també es recomana registrar l'hora de l'extravasació i el volum estimat. Per continuar la perfusió de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, és imprescindible utilitzar un catèter nou que, a ser possible, s'insereix en un accés venós en el braç contra lateral.

- Pacients amb incontinència urinària

Durant els dos dies següents a l'administració, es prendran precaucions especials en pacients amb incontinència urinària per evitar la dispersió de la contaminació radioactiva. Això inclou la manipulació de tots els materials possiblement contaminats amb orina.

- Pacients amb metàstasis cerebrals

No es disposa de dades d'eficàcia en pacients amb metàstasis cerebrals conegudes. En aquests pacients cal avaluar el balanç benefici-risc individual.

- Neoplàsies malignes secundàries

L'exposició a radiació ionitzant està relacionada amb la inducció de tumors i la possibilitat de desenvolupar defectes hereditaris. La dosi de radiació resultant de l'exposició terapèutica pot conduir a una incidència més elevada de càncer i mutacions. En tots els casos és necessari garantir que els riscos de l'exposició a la radiació són inferiors a la mateixa malaltia.

- Altres advertències específiques

Cada dosi d'aquest fàrmac conté fins a 3,5 mmol (81,1 mg) de sodi. Aquesta dada s'ha de tenir en compte en aquells pacients amb dietes baixes en sodi.

Per consultar les precaucions sobre el perill ambiental, vegeu la secció 6.6 de la [fitxa tècnica](#).

Interaccions:

La somatostatina i els seus anàlegs s'uneixen de manera competitiva als receptors de somatostatina. Per tant, s'evitarà l'administració d'anàlegs de somatostatina d'acció prolongada en els 30 dies previs a l'administració de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. Si és necessari, el pacient pot ser tractat amb anàlegs de somatostatina d'acció curta durant les 4 setmanes prèvies i fins a 24 h abans de l'administració de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE.

Existeixen dades que els corticoides poden induir un descens dels receptors SST2, per la qual cosa, com a precaució, s'evitarà l'administració repetida de dosis elevades de glucocorticoides durant el tractament amb ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, i en els pacients amb antecedents d'ús crònic de glucocorticoides s'avaluarà curosament si l'expressió del receptor SST2 és suficient. Es desconeix si existeix interacció amb els glucocorticoides utilitzats de manera intermitent per a la prevenció de les nàusees i els vòmits durant l'administració de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, cosa per la qual es recomana evitar-ne l'ús com a profilaxi antiemètica.

En cas que els tractaments previs per a les nàusees i els vòmits siguin insuficients, es pot utilitzar una dosi única de corticoides, sempre que no s'administri abans de l'inici de la perfusió del radiofàrmac o durant l'hora posterior a la seva finalització.

L'absència d'inhibició o inducció significatives d'enzims del CYP450, d'interaccions específiques amb la glicoproteïna P, i amb els transportadors OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 i BCRP en estudis preclínic suggereixen una baixa probabilitat d'altres interaccions farmacològiques significatives.

Pla de gestió de riscos¹¹

El Pla de gestió de riscos inclou els següents riscos importants considerats rellevants:

- **Identificats**: disfunció renal, toxicitat hematològica immediata (citopènies i mielosupressió), toxicitat hematològica tardana (SMD i leucèmia aguda), hipogonadisme, disfunció sexual, interaccions farmacològiques amb somatostatina i anàlegs de la somatostatina.
- **Potencials**: crisis d'alliberació hormonal relacionades amb la síndrome de lisi tumoral, hepatotoxicitat, toxicitat radioactiva (inclosa exposició ocupacional i exposició inadvertida).
- **Manca d'informació**: exposició a radiació durant la lactància, exposició en pacients amb insuficiència renal o insuficiència hepàtica greu, segones neoplàsies (tumors sòlids), dades de seguretat a llarg termini.

Com a part del Pla de gestió de riscos de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, es durà a terme l'anàlisi final de les dades de SG i de seguretat de l'assaig NETTER-1 (previst per a desembre de 2021), i un estudi observacional post autorització per avaluar la incidència de segones neoplàsies (sòlides i hematològiques; previst per a desembre de 2025).

7. Validesa interna i aplicabilitat

Característiques metodològiques:

El disseny de l'assaig clínic NETTER-1 es considera adequat. La població diana del fàrmac a estudi era adequada. Es tracta d'un assaig clínic obert, donat que l'administració dels fàrmacs presentava esquemes i infraestructures diferents que impossibilitava el doble cec.

El fàrmac comparador es podria considerar adequat, ja que l'ús d'anàlegs de la somatostatina a dosis superiors està acceptat en la pràctica clínica en casos de recaiguda. No obstant això, existeixen alternatives en pacients en progressió a pesar del tractament amb anàlegs, com everolimús (per TNE-GEP), que hagués estat un comparador millor.

La supervivència lliure de progressió es considera un objectiu adequat per demostrar el benefici clínic en el context d'una malaltia metastàtica en progressió i sense finalitat curativa. L'anàlisi per intenció a tractar es considera adequada.

Per altra banda, l'estudi de suport ERASMUS-MC es considera de qualitat baixa atès que és un estudi obert sense un grup comparador i amb limitacions metodològiques, pel que es veu limitada la seva validesa. Les variables principals van ser la TRO i la DR, i la SLP i SG van ser variables secundàries.

Característiques de la població:

Les característiques sociodemogràfiques i comorbiditats dels pacients en ambdós braços de tractament de l'assaig NETTER-1 estaven ben equilibrades. Si bé, es pot destacar que el temps des del diagnòstic era més curt per als pacients tractats amb ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, respecte al grup control, mentre que el temps des de l'estadi metastàtic era similar per als dos grups. El que podria indicar un tipus de tumor més agressiu o diagnosticat ja en estadi metastàtic per al grup tractat amb ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. Els criteris d'inclusió i exclusió es van considerar adequats, i la població inclosa es va considerar clínicament representativa.

La localització del tumor en l'assaig NETTER-1 incloïa els tumors d'intestí mitjà. L'evidència dels tumors a l'estómac, duodè proximal, pàncrees i la resta del còlon prové de l'estudi ERASMUS-MC, que no estaven representats en l'assaig pivot, i incloïa també pacients amb TNE d'intestí mitjà. La població estudiada a l'ERASMUS correspon a una cohort holandesa dins de la població inclosa inicialment. El grup més gran corresponia als pacients amb TNE d'intestí mitjà, seguit dels TNE-Pan, mentre que per a l'intestí posterior i anterior, el nombre de pacients era molt baix. La població comparable a l'estudi NETTER-1 era un 53% dels pacients estudiats amb malaltia en progressió.

Rellevància clínica dels resultats:

L'assaig NETTER-1 va demostrar una millora estadísticament significativa en la SLP en pacients amb TNE d'intestí mig. La mediana de SLP va ser de 28,4 mesos en el grup ¹⁷⁷Lu-DOTATATE i 8,5 mesos en el grup octreotida, amb una reducció del risc del 79% (RR = 0,21 [IC 95%, 0,14 – 0,33]). El benefici del tractament amb ¹⁷⁷Lu-DOTATATE va ser consistent, independentment dels factors pronòstics i d'estratificació. Respecte a les variables secundàries, la TRO va ser també superior de forma rellevant en el grup de tractament en comparació amb el grup control.

Pel que fa a la SG, a l'anàlisi intermèdia, ¹⁷⁷Lu-DOTATATE no es va assolir la mediana de SG i la diferència amb el grup control no va ser estadísticament significativa, mentre que els resultats de

l'estudi *post hoc* mostren dades favorables a ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. Les dades de SG no es consideren encara madures, i les dades de SLP no es consideren encara finals (límit superior de l'interval de confiança no assolit).

L'estudi ERASMUS-MC també va mostrar un efecte beneficiós del tractament amb ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, de manera similar a l'assaig NETTER-1. Es van obtenir resultats positius en la TRO en tots els subtipus de tumors, i en els tumors d'intestí mitjà i pancreàtic en SLP i SG. Els tumors d'intestí posterior només van assolir resultats en SLP però no en SG, i els tumors d'intestí anterior en cap de les dues variables secundàries. Tot i que les mides mostrals dels grups de tumors d'intestí anterior i posterior eren petites, es poden considerar suficients en tractar-se d'una malaltia poc freqüent, d'un assaig no aleatoritzat i sense grup comparador.

Respecte als pacients amb progressió basal, els pacients amb TNE-Pan van obtenir resultats més elevats tant per a la SLP com per a la SG respecte als d'intestí mitjà, i les dades de SLP són per a aquest últim grup molt similars a les obtingudes en l'anàlisi *post hoc* del NETTER-1.

Seguretat:

¹⁷⁷Lu-DOTATATE ha estat avaluat en una mostra d'uns 950 pacients aproximadament, en dos estudis. La mediana de la dosi de radiació total acumulada rebuda va ser de 800 mCi. A l'estudi ERASMUS-MC, les dades de seguretat no es van recollir de forma rutinària. Només es van recollir alguns efectes adversos, alguns de forma retrospectiva i sense graduació, per la qual cosa la relació amb el tractament i les conclusions extretes poden ser limitades. La informació més fiable és la que es deriva de l'assaig NETTER-1.

A l'estudi NETTER-1, gairebé tots els pacients del braç ¹⁷⁷Lu-DOTATATE va presentar un EA. El perfil de toxicitat es considera manejable, principalment per toxicitat gastrointestinal, hematològica i de l'estat general (malestar, astènia, hipoorèxia). Es va descriure una gran incidència de nàusees i vòmits durant el tractament amb ¹⁷⁷Lu-DOTATATE relacionada amb la perfusió d'aminoàcids. Per minimitzar-ne l'aparició, es recomana la profilaxi antiemètica abans d'iniciar la perfusió d'aminoàcids.

Convé destacar l'aparició de dany renal en l'anàlisi *post hoc* de l'assaig NETTER-1, a pesar que la perfusió d'aminoàcids en redueixi la incidència; així com trastorns hematològics tardans, en forma de neoplàsies hematològiques i SMD.

Donat que el temps de seguiment de l'assaig NETTER-1 no és massa llarg i la limitació que presenten les dades de l'estudi ERASMUS-MC, la informació sobre seguretat del fàrmac és escassa, sobretot a llarg termini. Es requereix d'un estudi post autorització sobre la seguretat de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE a la pràctica clínica.

Aplicabilitat:

¹⁷⁷Lu-DOTATATE és una alternativa terapèutica en pacients amb TNE-GEP que presenten progressió a pesar del tractament amb anàlegs de la somatostatina. Es tracta d'un tipus de neoplàsia amb una supervivència considerable (> 5 anys) i amb poques opcions de tractament (amb major evidència, sunitinib i everolimús).

No es disposen de dades comparatives *head to head* entre les diferents alternatives de tractament en aquesta indicació. La taula 18 (annex 2) compara els resultats obtinguts en els assaigs pivots d'altres fàrmacs amb la mateixa indicació que ¹⁷⁷Lu-DOTATATE.

Recentment, s'han publicat diverses revisions sistemàtiques i metanàlisis³⁰⁻³³ que avaluen el paper de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. No obstant això, s'han decidit excloure d'aquest informe donada l'elevada heterogeneïtat en els estudis inclosos en les anàlisis (assaigs clínics, estudis prospectius i retrospectius) i la manca de definició de la població a estudi que s'adapti a la indicació avaluada.

¹⁷⁷Lu-DOTATATE és un radiofàrmac, i per tant necessita d'especialistes en medicina nuclear i radiofarmàcia, així com de la infraestructura necessària per administrar aquest tipus de fàrmac i monitorar el pacient.

8. Àrea econòmica

Cost del tractament

A la taula 9, es presenten els costos del tractament amb ¹⁷⁷Lu-DOTATATE.

El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a tall d'exemple.

Taula 14. Cost del medicament avaluat i els seus comparadors

Medicament	Lutathera®	Somatulina Autogel®	Sandostatin®	Sandostatin®	Sutent®		Everolimús**
Fàrmac	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	Lanreotida 120 mg	Octreotida LAR 20 mg	Octreotida LAR 30 mg	Sunitinib 12,5 mg	Sunitinib 25 mg	Everolimús 10 mg
Presentació	370 MBq / mL solució per a perfusió, 1 vial de 25 mL	Solució injectable en xeringa precarregada, 1 xeringa de 0,5 mL	Pols i dissolvent per a solució injectable, 1 xeringa	Pols i dissolvent per a solució injectable 1 xeringa	Càpsules dures, 30 càpsules	Càpsules dures, 30 càpsules	Comprimits, 30 comprimits
Preu per envàs	20.000 €	1.004,22 €	341,65 €	486€	1.278,42 €	2.497,68 €	1860.48 €
Posologia	7.400 MBq/8 setmanes	120 mg/28 dies	20 mg/4 setmanes	30mg/4 setmanes	37,5 mg/dia		10 mg/dia
Cost diari	357,14 €	35,87 €	12,20 €	17,36 €	125,87 €		62,02 €
Cost del tractament (1 any)	79.999,36 €*	13.090,73 €	4.453,65 €	6.335,37 €	45.942,55 €		22.637,30 €
*Preu per tractament (limitat a 4 dosis).							
**Especialitat genèrica.							

Taula 15. Cost de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE

	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE
Presentació	Lutathera® 370 MBq/mL, solució per a perfusió. 1 vial de 25 mL
Preu envàs / Preu unitari†	Vial: 20.000 €
Posologia	1 administració (7400 MBq) cada 8 setmanes fins a un total de 4 administracions
Cost dia / cicle	1 cicle: 20.000 €
Cost tractament	4 cicles: 79.999,36 €
Cost incremental anual	En comparació amb octreotida 20 mg (TNE-GEP): +75.545,51 € En comparació amb octreotida 30 mg (TNE-GEP): +73.663,99 € En comparació amb lanreotida (TNE-GEP): +66.908,63 € En comparació amb sunitinib (TNE-Pan): +34.056,81 € En comparació amb everolímús (TNE-GEP): +57.365,06 €

† Preu en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), novembre (PVL notificat + IVA 4%) – 4% RD.

¥ Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador.

Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

Taula 16. Estimació de la població diana

Estimació de la població diana en tractaments de durada limitada		
Àmbit i horitzó temporal: Catalunya/SISCAT. Horitzó temporal 1any.		
A. Població de referència (habitants)		7.778.362
B. Incidència crua de TNE-GEP	3,56 / 100.000	277
C. Tumor TNE-GEP en progressió i no resecable o metastàtic	75%	208
D. Pacients candidats a tractament	50%	104
(a) Població total segons les dades de l'Institut Nacional d'Estadística (consultat el 16-10-2020) (b) Guia SEOM 2018 ⁵ (c) Informe de posicionamiento terapéutico (IPT) ³ (d) Opinió d'experts		

La població diana anual de candidats al tractament amb ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, en pacients amb TNE-GEP ben diferenciat i en progressió, s'estima que és de 101 pacients en l'àmbit de Catalunya. Tenint en compte només el cost, l'impacte pressupostari per al CatSalut seria de **8.319.933,44€**.

La [Instrucció 01/2019](#) sobre la reordenació de l'atenció oncològica d'alta especialització ordena l'atenció dels tumors neuroendocrins en els centres següents: Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Hospital de Bellvitge – ICO Duran i Reynals i Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

- **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Neuroendocrine and Adrenal Tumours. Version 1.2019.**⁸ Última actualització de 5 de març de 2019: recomanen considerar l'ús de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE com a alternativa terapèutica en tumors de grau baix o intermedi, amb receptors positius a somatostatina i progressió a pesar del tractament amb octreotida o lanreotida.
- **SEOM clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine neoplasms (NENs) (2018):**⁵ la teràpia amb pèptids radioactius està indicada per al tractament de TNE d'intestí mitjà ben diferenciats, no resecables, metastàtics, en progressió als anàlegs de somatostatina i amb receptors per somatostatina positius. Es requereix que el pacient presenti un bon estat funcional (ECOG 0-2), funció renal, hepàtica i de medul·la òssia adequada (I, A). L'administració en tumors primaris d'altres localitzacions es pot considerar, tot i que manquen dades d'estudis aleatoritzats en el moment actual (II, B). El moment apropiat per a aquesta intervenció terapèutica encara està per determinar.
- **ESMO Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up (2020):**⁶ el tractament amb radionúclids es recomana com a segona línia de tractament en pacients amb TNE d'intestí mitjà amb progressió de la malaltia després dels anàlegs de somatostatina (I, A). En els TNE-Pan, es recomana utilitzar-los quan fallin altres teràpies (III, A). En pacients molt seleccionats, es podria considerar en TNE G3 (IV, C). En pacients amb TNE funcionants, es poden combinar amb anàlegs de somatostatina per prevenir l'increment dels símptomes (diarrea, rubor, crisis hormonals) que poden aparèixer a l'inici del tractament amb radiofàrmacs (II, A). Es considera pràctica habitual el tractament de manteniment amb anàlegs en tumors funcionants, ja que en poques ocasions s'aconsegueix un control simptomàtic complet (II, A). En canvi, la combinació amb anàlegs no està recomanada en tumors no funcionants (IV, C), i es manté la incertesa sobre el paper del manteniment amb anàlegs en aquests pacients. La puntuació obtinguda segons l'escala de magnitud del benefici clínic de l'ESMO (ESMO MCBS) és de 4 punts per als TNE d'intestí mitjà avançats.

Informe de posicionament terapèutic³

L'informe de posicionament terapèutic de l'AEMPS, amb data de 27 de maig de 2019, conclou que Lutathera® està indicat en adults per al tractament de TNE-GEP, ben diferenciats, amb SSTR positius, no resecables o metastàtics, i en progressió al tractament estàndard. El tractament ha tingut un efecte positiu en els tumors d'intestí mitjà, on ¹⁷⁷Lu-DOTATATE podria reemplaçar el tractament amb dosis altes d'anàlegs de somatostatina acceptades a la pràctica clínica, tot i que manquen dades comparatives amb everolimús. Respecte als tumors localitzats a l'intestí anterior i el posterior, no es disposen de dades aleatoritzades actualment.

En aquest context, ¹⁷⁷Lu-DOTATATE s'afegeix com una opció més a l'arsenal terapèutic (sunitinib i everolimús per al tumor pancreàtic i everolimús per a la resta de tumors d'intestí anterior i d'intestí posterior). No es disposen de dades d'eficàcia ni de seguretat en els pacients < 18 anys. El perfil de seguretat a curt termini és acceptable i manejable, tot i que existeixen incerteses sobre el perfil de seguretat a llarg termini, especialment en relació amb les segones neoplàsies hematològiques.

Avaluacions d'altres organismes

Taula 17. Recomanacions d'altres organismes sobre ¹⁷⁷Lu-DOTATATE

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ³⁴	Anglaterra	<p>29.08.2018: el tractament amb ¹⁷⁷Lu-DOTATATE està recomanat en adults, en les condicions d'autorització, com una opció en el tractament d'adults amb TNE-GEP ben diferenciats, no resecables o metastàtics, en progressió i amb SSTR positius per la somatostatina. Està recomanat només si la companyia el proporciona amb l'acord comercial.</p> <p>Les comparacions indirectes amb sunitinib, everolimús i el millor tractament de suport, suggereixen que ¹⁷⁷Lu-DOTATATE és efectiu per al tractament de TNE-GEP en pacients amb malaltia en progressió.</p> <p>Per als TNE-pancreàtics, ¹⁷⁷Lu-DOTATATE compleix els criteris de final de vida de NICE, amb una estimació de cost-efectivitat comparada amb sunitinib, everolimús i el millor tractament de suport, considerada acceptable, i per tant pot ser recomanat com a opció per al tractament de TNE pancreàtics.</p> <p>Per al tractament de TNE gastrointestinal, ¹⁷⁷Lu-DOTATATE no compleix els criteris de final de vida de NICE (expectativa de vida de 5-6 anys). Però es pot recomanar perquè l'estimació de cost-efectivitat es considera acceptable i les opcions terapèutiques de TNE gastrointestinals són limitades.</p>
Scottish Medicines Consortium (SMC) ³⁵	Escòcia	<p>08.06.2018: SMC accepta l'ús de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE en el sistema de salut escocès per al tractament de pacients adults amb TNE-GEP ben diferenciats, no resecables o metastàtics, en progressió i amb SSTR positius.</p>
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ³⁶	Canadà	<p>01.08.2019: recomana el reemborsament condicional de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE per al de TNE d'intestí mitjà (jejú, ili i còlon proximal), en progressió al tractament amb anàlegs de somatostatina, SSTR positius i irresecable sempre que es compleixi: una millora de la relació cost-efectivitat fins a un nivell acceptable, l'abordatge de l'impacte pressupostari i la capacitat de les jurisdiccions per disposar de les infraestructures necessàries per implantar aquest tractament.</p> <p>El tractament amb ¹⁷⁷Lu-DOTATATE continuarà fins a la progressió de la malaltia, toxicitat inacceptable o un màxim de 4 administracions.</p> <p>El fàrmac no es considera cost-efectiu en comparació amb el tractament de control (octreotida LAR), donat l'increment dels costos dels recursos assistencials necessaris per a l'administració (ingrés hospitalari, serveis de medicina nuclear amb el corresponent personal i infraestructura, etc.).</p> <p>No es poden fer recomanacions sobre seqüencialitat.</p> <p>No es recomana el seu reemborsament per al tractament de TNE d'intestí anterior o posterior en progressió i irresecables per la limitació de les dades disponibles en aquest context.</p>

Haute Autorité de Santé (HAS)³⁷	França	07.2018: consideren que hi ha un important benefici en els TNE intestinals, ben diferenciats, no resecables o metastàtics, en progressió i amb expressió de receptors de somatostatina, on considera que el tractament aporta un valor clínic afegit. No obstant això, consideren que el benefici en tumors similars no intestinals és insuficient. Conclouen que el fàrmac sigui aprovat per a ús hospitalari.
---	--------	---

Annex 2. Alternatives de tractament dels TNE-GEP

Taula 18. Taula comparativa de les alternatives de tractament dels TNE-GEP

	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE ¹³⁻¹⁴	Octreotida ²⁰⁻²²	Lanreotida ²³⁻²⁴
Assaig	NETTER-1	PROMID	CLARINET
Any publicació	2017	2009-2017-2019	2014
Disseny	Fase III, obert, control actiu	Fase III, aleatoritzat (1:1), doble cec, controlat amb placebo	Fase III, aleatoritzat (1:1), doble cec, controlat amb placebo
N pacients	229	85	204
Localització TNE	Intestí mitjà	Intestí mitjà	Pàncrees, intestí mitjà, intestí posterior o origen desconegut
Comparador	Octreotida LAR	Placebo	Placebo
Grups	T: 116 / C: 113	T: 42 / C: 43	T: 101 / C: 103
Variable principal	SLP	TPT	SLP
Variables secundàries	SG, TRO	TRO, SG	SG
Resultats d'eficàcia	<u>SLP (mesos):</u> NA vs. 8,4 <u>SLP (HR):</u> 0,18 (0,11 – 0,29) <u>SG (no madures):</u> 0,14 (0,08 – 0,24) <u>TRO:</u> 14,7% vs. 4,0%	TPT (mesos): 14,3 vs. 6,0 TPT (HR): 0,34 (0,20 – 0,59) SG (mesos): 84,7 vs. 83,7 SG (HR): 0,83 (0,47 – 1,46)	<u>SLP (mesos):</u> NA vs. 18,0 <u>SLP (HR):</u> 0,47 (0,30 – 0,73) SLP intestinal (HR): 0,35 (0,16 – 0,80) SLP pàncrees (HR): 0,58 (0,32 – 1,04) <u>SG:</u> no diferències significatives (no es disposa del valor)
Qualitat de vida	Milloria de ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	Milloria respecte a placebo	No diferències significatives
EA del fàrmac d'estudi	Gastrointestinals, hematològics	Gastrointestinal, hematològica, estat general, litiasi biliar	Gastrointestinals (diarrea, litiasi biliar), hiperglucèmia
Posologia	1 administracions / 8 setmanes (4 en total)	30 mg IM mensual	1 administració / 28 dies
Comentaris	- L'ús d'octreotida LAR a dosis elevades no té una indicació aprovada i s'utilitza en pràctica clínica	Dades madures de SG	- 53% d'encreuament de pacients de placebo a lanreotida, fet que dificulta la interpretació dels resultats. *Només inclou tumors amb Ki-67 > 10% .

Taula 18 (continuació). Taula comparativa de les alternatives de tractament dels TNE-GEP

	Sunitinib²⁵⁻²⁶	Everolimús²⁷⁻²⁹	
Assaig	SU-1111	RADIANT-3	RADIANT-4
Any publicació	2011 + 2017	2011 + 2016	2015
Disseny	Fase III, aleatoritzat (1:1), doble cec, controlat amb placebo	Fase III, aleatoritzat (1:1), doble cec, controlat amb placebo	Fase III, aleatoritzat (2:1), doble cec, controlat amb placebo
N pacients	171	410	302
Localització TNE	Pàncrees	Pàncrees	Pulmó, gastrointestinal (intestí anterior, mitjà i posterior)
Comparador	Placebo	Placebo	Placebo
Grups	T: 86 / C: 85	T: 207 / C: 203	T: 205 / C: 97
Variable principal	SLP	SLP	SLP
Variables secundàries	SG, TRO	SG, TRO	SG, TRO
Resultats d'eficàcia	<u>SLP (mesos)</u> : 12,6 vs 5,8 <u>SLP (HR)</u> : 0,32 (0,18 – 0,55) <u>SG (mesos)</u> : 38,6 vs. 29,1 <u>SG (HR)</u> : 0,73 (0,5 – 1,06) <u>TRO</u> : 9,3% vs. 0%	<u>SLP (mesos)</u> : 11,0 vs. 4,6 <u>SLP (HR)</u> : 0,35 (0,27 – 0,45) <u>SG (mesos)</u> : 44,02 vs. 37,68 <u>SG (HR)</u> : 0,94 (0,73 – 1,20) <u>TRO</u> : 5,0% vs. 2,0%	<u>SLP (mesos)</u> : 11,0 vs. 3,9 <u>SLP (HR)</u> : 0,48 (0,35 – 0,67) <u>SG (no madures)</u> : 0,64 (0,4 – 1,05) <u>TRO</u> : 2% vs. 1%
Qualitat de vida	No empitjorament global (excepte diarrea i insomni: estadísticament significatiu però no clínicament rellevant)	No avaluada	No diferències significatives
EA del fàrmac d'estudi	Gastrointestinals, hematològics, fatiga, canvis en el color del cabell, hipertensió arterial, eritrodisestèsia	Estomatitis, erupció cutània, diarrea, fatiga	Estomatitis, diarrea, fatiga, infeccions, erupció cutània i edema perifèric
Posologia	37,5 mg/dia	10 mg/dia	10 mg/dia
Comentaris	- Estudi finalitzat prematurament. L'anàlisi de SLP i SG va ser realitzada per un comitè cec i independent - Un 24% dels pacients van rebre anàlegs de somatostatina previs - 69% d'encreuament de placebo a sunitinib	-59% van requerir ajustament de dosis (reduccions i interrupcions temporals) -73% d'encreuament de placebo a everolimús	- 67% reduccions dosi o interrupcions temporals en grup everolimús - Si progressió, no permès el creuament abans de l'anàlisi primària de SLP *Anàlisi <i>post hoc</i> exploratòria: avaluació de l'efecte de teràpies prèvies en l'eficàcia d'everolimús. Eficàcia independent del tractament previ i com a primera línia. La SLP per al subgrup tractat prèviament amb anàlegs de somatostatina durant mínim 12 setmanes, va ser de 16,6 mesos per a everolimús vs. 7.4 mesos per a placebo en pacients amb TNE d'intestí mitjà

No es disposa d'estudis "*head to head*" per comparar les diferents opcions de tractament i l'heterogeneïtat dels estudis dificulta la comparació dels resultats.

- A banda de la localització del tumor primari, l'estudi CLARINET sembla incloure pacients en estadis més inicials de la malaltia. La majoria de la població no havia rebut tractament previ ni es trobava en progressió entre els 3 i 6 mesos anteriors a l'estudi.
- Per altra banda, les teràpies dirigides amb everolimús i sunitinib semblen incloure pacients amb progressió més recent (entre els 6 i 12 mesos previs a l'aleatorització) i una diferència de temps menor des del diagnòstic. A més, en el cas dels estudis SU-1111 i RADIANT-3, la població a més és lleugerament més jove.
- L'estudi pivot de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE inclou pacients amb una progressió de la malaltia de fins a 3 anys abans de la inclusió a l'assaig i una diferència de temps fins al diagnòstic superior a la dels assajos amb tractament dirigit, el que podria indicar pacients amb TNE de progressió més lenta.
- Finalment, la determinació de l'expressió de receptors d'anàlegs de somatostatina no va ser un criteri d'inclusió per als assajos de sunitinib ni everolimús.

No s'han inclòs els estudis amb quimioteràpia citotòxica atesa la baixa qualitat, en tractar-se d'assaigs clínics fase II amb un nombre de pacients limitat, sense grup comparador o en base a dades retrospectives. Les variables i les poblacions objecte d'estudi van ser molt heterogènies, fet que dificulta la comparació amb els fàrmacs citats prèviament.

Glossari d'abreviacions

- AEMPS: Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.
- DR: durada de la resposta.
- EA: esdeveniment advers.
- EAEI: esdeveniment advers d'especial interès.
- EMA: Agència Europea de Medicaments.
- EPAR: informe públic europeu d'avaluació (*European public Assessment Report*).
- FDA: Administració d'Aliments i Medicaments (*Food and Drug Administration*).
- ITT: intenció de tractar.
- LAR: llarga durada d'acció i administració repetida.
- MBq: megabecquerel (unitat de mesura de radioactivitat).
- Població FAS: *Full Analysis Set*.
- Població SAF: *Safety Set*.
- QdV: qualitat de vida.
- RAM: reacció adversa a medicament.
- RECIST: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*.
- SG: supervivència global.
- SLP: supervivència lliure de progressió.
- SMD: síndrome mielodisplàstica.
- SSTR: sobreexpressió de receptors de somatostatina.
- TFD: temps fins al deteriorament.
- TNE: tumors neuroendocrins.
- TNE-GEP: tumors neuroendocrins gastroenteropancreàtics.
- TNE-GI: tumors neuroendocrins gastrointestinals.
- TNE-Pan: tumors neuroendocrins pancreàtics.
- TPT: temps fins a la progressió tumoral.
- TRO: taxa de resposta objectiva.

Bibliografia

1. Klimstra D.S, Yang Z. Pathology, classification, and grading of neuroendocrine neoplasms arising in the digestive system. Uptodate. Última actualització: 29 d'octubre de 2019.
2. Strosberg J.R. Clinical characteristics of well-differentiated neuroendocrine (carcinoid) tumors arising in the gastrointestinal and genitourinary tracts. Uptodate. Última actualització: 15 d'agost de 2019.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de Lutathera® en el tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos bien diferenciados, publicat el 27 de maig de 2019. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-lutecio-oxodotreotida-Lutathera-tumores-neuroendocrinos.pdf>
4. Clasificación de los TNEs. Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos y Endocrinos. Disponible a: <https://getne.org/pacientes/clasificacion-de-los-tnes/>
5. González-Flores E, Serrano R, Sevilla I, et al. SEOM clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine neoplasms (NENs) (2018). Clin Transl Oncol. 2019;21:55-63.
6. Pavel M, Öberg K, Falconi M, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020;S0923-7534(20)36394-8.
7. de Miguel MP, Fernández F, Redondo JV, et al. Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos: características clínicas, proceso diagnóstico y pronóstico en el Hospital Universitario Clínico San Carlos (Madrid) [Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: clinical characteristics, diagnosis and prognosis at Hospital Universitario Clínico San Carlos (Madrid)]. Endocrinol Nutr. 2014;61(5):234-41.
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Neuroendocrine and Adrenal Tumours. Version 1.2019. Última actualització: 5 de març de 2019.
9. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. JAMA Oncol. 2017;3:1335-42.
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fitxa tècnica de Lutathera®, consultada el 4 de maig de 2020. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1171226001/FT_1171226001.pdf
11. European Medicines Agency. Lutathera® assessment report, consultat el 4 de maig de 2020. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lutathera-epar-public-assessment-report_en.pdf
12. Food and Drug Administration. Fitxa tècnica de Lutathera®, consultada el 4 de maig de 2020. Disponible a: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/208700s000lbl.pdf
13. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al; NETTER-1 Trial Investigators. Phase 3 Trial of (177)Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med. 2017;376:125-35.
14. Strosberg J, Wolin E, Chasen B, et al; NETTER-1 Study Group. Health-Related Quality of Life in Patients With Progressive Midgut Neuroendocrine Tumors Treated With (177)Lu-Dotatate in the Phase III NETTER-1 Trial. J Clin Oncol. 2018;36:2578-84.

15. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, et al. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [(177)Lu-DOTA(0),Tyr(3) octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res.* 2017;23:4617-24.
16. Paganelli G, Sansovini M, Ambrosetti A, et al. 177 Lu-Dota-octreotate radionuclide therapy of advanced gastrointestinal neuroendocrine tumors: results from a phase II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41:1845-51.
17. Delpassand ES, Samarghandi A, Zamanian S, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-DOTATATE for patients with somatostatin receptor-expressing neuroendocrine tumors: the first US phase 2 experience. *Pancreas.* 2014;43:518-25.
18. Sansovini M, Severi S, Ambrosetti A, et al. Treatment with the radiolabelled somatostatin analog Lu-DOTATATE for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 2013;97:347-54.
19. Hamiditabar M, Ali M, Roys J, et al. Peptide Receptor Radionuclide Therapy With 177Lu-Octreotate in Patients With Somatostatin Receptor Expressing Neuroendocrine Tumors: Six Years' Assessment. *Clin Nucl Med.* 2017;42:436-43.
20. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol.* 2009;27(28):4656-4663.
21. Rinke A, Wittenberg M, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients with Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors (PROMID): Results of Long-Term Survival. *Neuroendocrinology.* 2017;104(1):26-32.
22. Rinke A, Neary MP, Eriksson J, et al. Health-Related Quality of Life for Long-Acting Octreotide versus Placebo in Patients with Metastatic Midgut Neuroendocrine Tumors in the Phase 3 PROMID Trial. *Neuroendocrinology.* 2019;109(2):141-151.
23. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, et al; CLARINET Investigators. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2014;371:224-33.
24. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, et al. Anti-tumour effects of lanreotide for pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours: the CLARINET open-label extension study. *Endocr Relat Cancer.* 2016;23(3):191-199.
25. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011;364:501-13.
26. Faivre S, Niccoli P, Castellano D, et al. Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors: updated progression-free survival and final overall survival from a phase III randomized study. *Ann Oncol.* 2017;28:339-43.
27. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011;364:514-23.
28. Yao JC, Pavel M, Lombard-Bohas C, et al. Everolimus for the Treatment of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Overall Survival and Circulating Biomarkers From the Randomized, Phase III RADIANT-3 Study. *J Clin Oncol.* 2016;34:3906-13.

29. Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2016;387:968-77.
30. Satapathy S, Mittal BR. ¹⁷⁷Lu-DOTATATE peptide receptor radionuclide therapy versus Everolimus in advanced pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *Nucl Med Commun*. 2019;40:1195-1203.
31. Wang LF, Lin L, Wang MJ, Li Y. The therapeutic efficacy of ¹⁷⁷Lu-DOTATATE/DOTATOC in advanced neuroendocrine tumors: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99:e19304.
32. Liu T, Liao J, Dang J, Li G. Treatments for patients with advanced neuroendocrine tumors: a network meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1758835919853673.
33. Zhang J, Song Q, Cai L, Xie Y, Chen Y. The efficacy of ¹⁷⁷Lu-DOTATATE peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in patients with metastatic neuroendocrine tumours: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020;146:1533-43.
34. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide for treating unresectable or metastatic neuroendocrine tumours. Technology appraisal guidance. Published: 29 August 2019. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta539/resources/lutetium-177lu-oxodotreotide-for-treating-unresectable-or-metastatic-neuroendocrine-tumours-pdf-82606909338565>
35. Scottish Medicines Consortium (SMC). Lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide 370MBq/mL solution for infusion (Lutathera®), published 8 June 2018. Disponible a: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3557/lutetium-177lu-oxodotreotide-lutathera-final-june-2018-for-website.pdf>
36. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Lutathera for Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors - pERC Final Recommendation, published 1 August 2019. Disponible a: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10142LutetiumLu177dotatateGEP-NET_fnRec_Post_01Aug2019_final.pdf
37. Haute Autorité de Santé (HAS). LUTATHERA (¹⁷⁷Lutetium oxodotreotide), radiopharmaceutical. Publicat l'11 de juliol de 2018. Disponible a: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/lutathera_summary_ct16606.pdf